



Londra, 19 marzo 2008
Doc. Ref. EMEA/304838/2008

**DOMANDE E RISPOSTE IN MERITO ALLA RACCOMANDAZIONE DI RIFIUTO
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
per
RHUCIN**

Denominazione comune: ***C1-inibitore umano ricombinante***

Il 13 dicembre 2007 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo, raccomandando il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Rhucin 150 UI/ml polvere per la preparazione di soluzioni per iniezione destinato al trattamento degli attacchi acuti di angioedema nei pazienti con deficit congenito dell'attività del C1-inibitore. L'autorizzazione era stata richiesta dalla Pharming Group N.V.

Il richiedente ha chiesto un riesame del parere. Dopo aver considerato le motivazioni della richiesta, il CHMP ha riesaminato il parere iniziale, confermando il 19 marzo 2008 il rifiuto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Che cos'è Rhucin?

Rhucin è una polvere per la preparazione di una soluzione da somministrare tramite iniezione in vena. Contiene il principio attivo C1-inibitore umano ricombinante.

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Rhucin?

Rhucin avrebbe dovuto essere usato per trattare gli attacchi improvvisi di angioedema (rigonfiamento dei vasi sanguigni) nei pazienti con bassi livelli di una proteina chiamata "C1-inibitore", a causa di deficit congenito (mancanza ereditaria).

Rhucin è stato qualificato medicinale orfano l'11 maggio 2001 per il trattamento dell'angioedema causato da deficit del C1-inibitore.

Come avrebbe dovuto agire Rhucin?

Il principio attivo contenuto in Rhucin, il C1-inibitore ricombinante, è molto simile alla proteina C1-inibitore naturalmente presente nel sangue. La funzione del C1-inibitore naturale è quella di attenuare l'attività del "sistema del complemento", che fa parte del sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo). I pazienti in cui sono bassi i livelli della forma attiva del C1-inibitore soffrono di attacchi infiammatori e di gonfiore che interessano vari punti del corpo. Rhucin avrebbe dovuto essere usato come sostitutivo del C1-inibitore deficitario, in modo da rimediare a tale insufficienza e ridurre l'infiammazione e il gonfiore che causano l'angioedema.

Il principio attivo contenuto in Rhucin viene prodotto con la "tecnologia del DNA ricombinante": esso viene estratto dal latte di conigli in cui è stato inserito un gene (DNA) che li rende in grado di produrre, nel loro latte, la proteina umana.

Quale documentazione ha presentato la ditta al CHMP a sostegno della domanda?

Gli effetti di Rhucin sono stati analizzati in modelli sperimentali prima di essere studiati sugli esseri umani.

Rhucin è stato oggetto di due studi principali condotti su un totale di 48 adulti con deficit del C1-inibitore. In entrambi gli studi i pazienti venivano trattati con Rhucin quando avevano un attacco di angioedema. Complessivamente sono stati trattati 17 attacchi in un totale di 12 pazienti, ma entrambi

gli studi erano ancora in corso al momento della valutazione iniziale del medicinale. La misura principale dell'efficacia era il tempo necessario per ottenere un miglioramento dei sintomi del paziente. Durante la procedura di valutazione la ditta ha inoltre fornito i risultati iniziali di uno studio che confrontava gli effetti di Rhucin con un placebo (trattamento fittizio), risultati riferiti a 25 pazienti. Il CHMP ha inoltre considerato i dati sulla sicurezza degli studi condotti su volontari sani e pazienti asintomatici trattati con Rhucin.

Quali sono i principali motivi che hanno portato il CHMP a raccomandare il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio?

Nel dicembre 2007 il CHMP aveva espresso il timore che non vi fossero prove sufficienti a dimostrare i rischi e i benefici di Rhucin. In particolare, gli studi disponibili erano troppo limitati per dimostrare l'efficacia di Rhucin nel trattamento delle forme più gravi della malattia, come edema della laringe, o la sicurezza e l'efficacia del medicinale somministrato più volte. Vi erano inoltre informazioni insufficienti sulla probabilità di sviluppo di anticorpi a seguito di dosi ripetute di Rhucin. Il comitato era inoltre preoccupato per la possibile presenza di impurità in Rhucin, che potevano provenire dal latte di coniglio da cui viene estratto il principio attivo e pregiudicare la sicurezza del medicinale. La ditta non ha dimostrato che i livelli di impurità o di anticorpi possono essere misurati in modo affidabile. Inoltre esistevano dubbi sulla scelta della dose di Rhucin, che non sembrava sufficientemente giustificata.

Nel marzo 2008, a seguito del riesame, il CHMP ha risolto alcuni dei dubbi principali, ma ha mantenuto il timore sulla probabilità di uno sviluppo di anticorpi, qualora Rhucin sia somministrato più volte, nonché sulle conseguenze per la sicurezza e l'efficacia. Sono rimasti anche seri timori sul rischio di gravi reazioni allergiche nei pazienti trattati con Rhucin.

Il CHMP era pertanto del parere che i benefici di Rhucin nel trattamento degli attacchi acuti di angioedema non fossero superiori ai rischi e ha quindi raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Rhucin.

Quali sono le conseguenze del rifiuto per i pazienti inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole con Rhucin?

La ditta ha informato il CHMP che non vi saranno conseguenze per i pazienti attualmente inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole con Rhucin. Le persone inserite in uno studio clinico o in un programma di uso compassionevole che abbiano bisogno di maggiori informazioni sul loro trattamento sono pregate di consultare il medico curante.